

Aus der Psychiatrischen Universitätspoliklinik Zürich
Direktion: Prof. Dr. H. Kind

**Erfahrungen mit der Lithiumprophylaxe
phasischer affektiver Erkrankungen
in einer psychiatrischen Poliklinik**

Erfolge und Nebenwirkungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

JOHANN HEINRICH EGLI
von Wald ZH und Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Kind

Zürich 1970

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41507220_0044

Aus der Psychiatrischen Universitätspoliklinik Zürich
Direktion: Prof. Dr. H. Kind

**Erfahrungen mit der Lithiumprophylaxe
phasischer affektiver Erkrankungen
in einer psychiatrischen Poliklinik**

Erfolge und Nebenwirkungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

JOHANN HEINRICH EGLI

von Wald ZH und Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Kind

Zürich 1970

Schwabe & Co · Verlag · Basel

Sonderabdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
101. Jahrgang 1971, Nr. 5, Seite 157-164

Zusammenfassung. Es wurden 70 Patienten mit phasischen affektiven Erkrankungen kontrolliert, bei denen seit 1967 eine Lithiumprophylaxe begonnen wurde. Die statistische Auswertung bei 45 Patienten ergab eine hochsignifikante Abnahme der Erkrankungshäufigkeit. Die Wirkung bei Patienten, die nur an subklinischen Verstimmungen gelitten haben, ist ebenso eindrucklich. Auch der subjektive Eindruck der Patienten bestätigt die Wirksamkeit der Prophylaxe bei der Mehrzahl. Es wurden die Rückfälle analysiert, die zum Teil wahr-

scheinlich durch einen zu niedrigen Lithiumblutspiegel ermöglicht wurden. Die Nebenwirkungen des Lithiums sind relativ häufig, meist aber vorübergehend, und zwingen selten zum Abbruch der Prophylaxe. Zwei Fälle mit neurologischen Komplikationen werden beschrieben.

Summary. In a psychiatric outpatient department an assessment was carried out of 70 patients with recurrent emotional disorders who had been given prophylactic

lithium treatment since 1967. Statistical evaluation of 45 patients showed a highly significant reduction of episodes under lithium treatment. The action of lithium was found to be equally impressive in subjects suffering from subclinical episodes only. The subjective impression of the patients also provided majority confirmation of the effectiveness of the prophylaxis. The relapses, some of which were probably due to a too low serum lithium concentration, were analyzed. The side effects of lithium are relatively frequent but usually transitory, and seldom necessitate discontinuation of the prophylaxis. Two instances of neurologic complications are described.

Lithium wurde 1949 von CADE als Beruhigungsmittel bei psychotischen Erregungszuständen und 1963 von SCHOU zur Prophylaxe manischer und depressiver Rückfälle eingeführt. Seit 1967, als BAASTRUP und SCHOU [1] über Ergebnisse bei 88 Patienten berichteten, die 1–5 Jahre Lithium erhalten hatten, sind viele Arbeiten über die Wirkung der Lithiumprophylaxe erschienen. Eine neue Untersuchung mit 244 Patienten aus 3 Kliniken, darin eingeschlossen Patienten, über die BAASTRUP und SCHOU schon 1967 berichtet hatten, wurde im Juni 1970 von ANGST, WEIS, GROF, BAASTRUP und SCHOU veröffentlicht [2]. Diese Untersuchungen zeigen, dass sich durch eine Dauermedikation von Lithiumsalzen die Zahl der Rückfälle bei phasischen affektiven Erkrankungen, also bei manisch-depressiven Psychosen, phasischen endogenen Depressionen und schizo-affektiven Psychosen, sehr stark vermindern lässt.

Da wegen der Häufigkeit affektiver Psychosen in Zukunft auch praktizierende Ärzte die Lithiumprophylaxe werden durchführen müssen, erschien es von Interesse, die Ergebnisse der Lithiumprophylaxe am Krankengut einer psychiatrischen Poliklinik, das demjenigen eines praktizierenden Arztes ähnlich ist, zu kontrollieren. Die vorliegende Arbeit ist eine Verlaufskontrolle an allen Patienten der Psychiatrischen Poliklinik der Universität Zürich, bei denen seit 1967 eine prophylaktische Lithiummedikation begonnen wurde.

Krankengut

Es handelt sich um 70 Patienten, 45 Frauen und 25 Männer, im Alter von 18 bis 80 Jahren. Die grösste Gruppe, 29 Patienten, leidet an depressiv-manisch-schizophrenen Mischpsychosen (= schizo-affektiven Psychosen). Zu den schizo-affektiven Psychosen wurden alle Geisteskrankheiten gezählt, die in ihrer Anamnese manische und/oder depressive und schizophrene Erkrankungen oder Erkrankungen mit gemischter Symptomatik aufweisen. Es befinden sich in unserem Krankengut einige Patienten, die in den letzten Jahren eine rein manisch-depressive Symptomatik zeigten, früher aber auch schizophrene Episoden hatten. Von den übrigen Patienten leiden 4 an wellenförmig verlaufenden Schizophrenien, 16 an bipolaren manisch-depressiven Psychosen, 18 an monopolen endogenen Depressionen und 3 an Involutionen Depressionen. 16 Patienten litten in der Kontrollzeit vor der Lithiumprophylaxe nur an subklinischen Verstimmungen, die keine psychiatrischen Hospitalisationen nötig machten, und 10 davon waren überhaupt

noch nie hospitalisiert. Die Patienten kamen in die Poliklinik zum Teil zur Weiterführung der Prophylaxe nach der Entlassung aus der psychiatrischen Klinik, wurden zum Teil von Privatärzten zur Durchführung der Prophylaxe geschickt oder waren Patienten der Poliklinik, die entweder schon längere Zeit in Behandlung standen oder erst in dieser Zeit in der Poliklinik Hilfe suchten.

Kontrolliert wurden bei allen Patienten die Krankengeschichten der Psychiatrischen Universitätspoliklinik und die Krankengeschichten jener psychiatrischen Kliniken, in denen die Patienten in der Berichtsperiode hospitalisiert waren. Wenn die Anamnese, der Verlauf oder die Katamnese mit diesen Unterlagen nicht klar waren, wurden die Patienten persönlich befragt oder Auskünfte von behandelnden Privatärzten eingeholt.

Indikation zur Lithiumprophylaxe

Die Lithiumprophylaxe wird im allgemeinen als indiziert betrachtet, wenn im Laufe von 2 Jahren mindestens 2 psychotische Episoden aufgetreten sind. Bei unseren Patienten wurde die Indikation ziemlich weit gefasst: Lithium wurde auch bei Patienten versucht, die an Verstimmungen nicht-psychotischen Grades, an selteneren Rückfällen oder an so langdauernden Episoden gelitten hatten, dass weniger als zwei Zyklusanfänge in die letzten 2 Jahre gefallen sind.

Durchführung der Lithiumprophylaxe [3, 4, 5]

Da Lithium fast ausschliesslich von den Nieren ausgeschieden wird und der Lithiumblutspiegel von der zugeführten Dosis und der Lithiumclearance der Nieren bestimmt wird, die stark von der glomerulären Filtration abhängt [3], wurde die Prophylaxe erst nach Kontrolle der Nierenfunktion durch Bestimmung von Serumharnstoff und -kreatinin begonnen, und zwar einschleichend mit $\frac{1}{2}$ Tablette pro Tag mit täglicher Steigerung um $\frac{1}{2}$ Tablette bis zur Erhaltungsdosis.

Es wurden verschiedene Präparate verwendet: zu Beginn Lithiumkarbonatpulver in Einzeldosierungen von 300 mg, später Handelspräparate von Lithiumkarbonat (Vifor Genf, Tabl. zu 250 mg), Lithiumazetat (Quilonum, Penicillin-Gesellschaft Göttingen, Tabl. zu 536 mg), meist in der Dosierung 3mal 1 oder 4mal 1 Tabl. täglich; in den letzten Monaten vereinzelt auch Quilonum retard (Lithiumkarbonat), Tabletten zu 450 mg in der Dosierung von 2mal 1 Tablette täglich.

Der Lithiumblutspiegel wurde im ersten Monat wöchentlich, dann monatlich kontrolliert. Bei dieser Gelegenheit, bei manchen Patienten auch häufiger, fand ein kurzes Gespräch mit dem behandelnden Arzt in der Poliklinik statt. Erstrebt wurde ein als vollwirksam betrachteter Spiegel von mehr als 0,8 mÄq/l [3]. Mit den angegebenen Dosierungen, die 20–32,5 mÄq Lithium entsprechen (1 mÄq = 36,9 mg Lithiumkarbonat oder 66,0 mg Lithiumazetat), wurden durchschnittliche Blutspiegel von meist 0,5–0,8 mÄq/l erreicht. Die grösseren Schwankungen des Spiegels, die bei vielen Patienten vorkamen, weisen, da die renale Lithiumclearance bei jedem Individuum sehr konstant bleibt [3], auf unregelmässige Tabletteneinnahme hin. Höhere durchschnittliche Spiegel (um 1,0 mÄq/l) wiesen drei ältere Patientinnen auf, was auf der mit dem Alter abnehmenden Lithiumclearance beruhen dürfte. Eine Patientin mit wahrscheinlich leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Harnstoff 44 mg%, Kreatinin 1,2 mg%) kam nach Einschleichen auf eine Dosierung von 4mal 250 mg Lithiumkarbonat auf einen Spiegel von 1,6 mÄq/l.

Wirksamkeit der Prophylaxe

1. Beurteilung einer prophylaktischen Wirkung

Der Spontanverlauf affektiver Psychosen, worunter hier der Verlauf bei solchen Patienten zu verstehen ist, die wohl während der psychotischen Episoden, nicht aber in den freien Intervallen medikamentös behandelt wurden, wurde in den letzten Jahren vor allem von

ANGST studiert [2, 6–8]. Er untersuchte den Zusammenhang zwischen der Anzahl der schon durchgemachten Episoden und der Dauer der Zyklen (Zyklus = Zeitabstand vom Beginn der einen bis zum Beginn der folgenden Episode) und fand dabei, dass in einem Kollektiv mit fortschreitender Zahl der Episoden die durchschnittliche Zyklusdauer kürzer wurde, also die Zahl der Rückfälle pro Zeiteinheit im Laufe der Krankheit anstieg. Ein Unterschied besteht dabei zwischen den bipolaren manisch-depressiven Psychosen und den schizo-affektiven Psychosen einerseits und den monopolaren endogenen Depressionen andererseits, indem bei ersteren der erste Zyklus kürzer war als bei den monopolaren Depressionen, die Verkürzung der folgenden Zyklen aber langsamer erfolgte. Die einzelnen Gruppen sollten deshalb gesondert berechnet werden.

Die Wirksamkeit der Prophylaxe kann nach ANGST u. Mitarb. [2] und GROF u. Mitarb. [9] beurteilt werden an Hand eines Vergleiches zwischen der Zykluszahl während und der Zykluszahl in einem gleichlangen Zeitabschnitt unmittelbar vor Beginn der Lithiummedikation. Dieser Vergleich wird für jeden einzelnen Patienten durchgeführt, nicht nur mit der Gesamtzahl der Episoden. Schon ein gleich häufiges Auftreten von Rückfällen würde, da die Lithium-Periode immer nach der Kontrollperiode folgt, für eine gewisse Wirksamkeit sprechen. Diese Tatsache wird aber zuungunsten einer prophylaktischen Wirkung des Lithiums vernachlässigt und nur eine signifikante Abnahme der Rückfallhäufigkeit als Beweis für die Wirksamkeit gewertet.

Die statistische Berechnung erfolgt mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen. Für diese statistische Auswertung kommt nur ein Teil unseres Krankenguts in Frage. Es wurden diejenigen ausgewählt, die in den 2 Jahren vor Beginn der Lithiumprophylaxe mindestens 2 Episoden durchgemacht hatten und bei denen die Lithiumprophylaxe mindestens 6 Monate gedauert hatte. Als Episoden galten bei den meisten Patienten Erkrankungen, die zur psychiatrischen Hospitalisation geführt oder wenigstens die Patienten so stark behindert hatten, dass sie in ihrem sozialen Verhalten, vor allem in ihrer Arbeitsfähigkeit, sehr stark gestört gewesen waren. Nur bei wenigen Patienten, die vor und während der Lithiumbehandlung in gleich enger Kontrolle waren, so dass in beiden Zeitabschnitten auch leichtere Schwankungen zuverlässig registriert werden konnten, wurden auch diese berücksichtigt. Den Bedingungen für die statistische Auswertung genügten 45 Patienten. 7 davon waren in der Kontrollperiode nie hospitalisiert und werden weiter unten auch noch gesondert angeführt.

Die Periode mit Lithium wurde für jeden Patienten vom Beginn desjenigen Zyklus an gerechnet, in dem die Lithiumprophylaxe begonnen wurde, die Kontrollperiode rückwärts vom selben Zeitpunkt aus (Abb. 1). Die Episode dieses ersten Zyklus wurde nicht gezählt. Bei Ansetzen des Beginns der Lithium-Periode auf den Zeitpunkt des Beginns der Lithiumeinnahme und bei Mitzählen der Episode vor diesem Zeitpunkt in der Kontrollperiode würden, vor allem bei kurzen Beobachtungszeiten, zu viele Episoden in die Kontrollperiode fallen. Bei Patienten, welche die Lithiumeinnahme 3 Monate lang oder kürzer unterbrochen hatten, wurde der Unterbruch vernachlässigt. Bei zwei Patienten mit längerem Unterbruch wurden die beiden Lithium-Perioden zusammengerechnet und die Episode nach dem Unterbruch wieder nicht gezählt. Die zweite Lithium-Periode bei diesen zwei Fällen wurde nicht weggelassen, weil bei einem Patienten in der zweiten Periode wieder Rückfälle aufgetreten waren. Einige Patienten hatten auch

in der Kontrollperiode während kurzer Zeit Lithium eingenommen. Das wurde vernachlässigt, da es ja nur zu einer Verminderung von Episoden in der Kontrollperiode hätte führen können. Manische und depressive Episoden, die sich ohne Unterbruch folgten, wurden als eine Episode gezählt.

2. Ergebnisse der statistischen Auswertung¹

Die mittlere Dauer der Lithiumeinnahme bei den statistisch ausgewerteten Fällen beträgt 16 Monate. Weil der Beginn jenes Zyklus, in dem mit der Lithiumprophylaxe begonnen wurde, mitgezählt ist, beträgt die mittlere Dauer der Lithium-Periode und der Kontrollperiode je 22 Monate.

Wie aus Abb. 1 und den Tabellen 1 bis 5 ersichtlich, nimmt während der Lithiumprophylaxe bei allen drei Diagnosegruppen die Rückfallhäufigkeit stark ab: Nur etwa ein Drittel aller gezählten Episoden fällt in die Lithium-Periode. Noch etwas stärker nimmt die gesamte Dauer der Episoden ab: Die Episoden unter Lithium sind also eher kürzer. Vor der Lithiumprophylaxe erlitten die Patienten durchschnittlich alle 11 Monate einen Rückfall, unter Lithium nur alle 26 Monate. In der Kontrollperiode waren die Patienten durchschnittlich 11 Wochen im Jahr krank, in der Lithium-Periode nur 4 Wochen. Von den 45 Patienten hatten 27 (60%)

Tabelle 1. Anzahl Episoden und Hospitalisationen

	Vor Li-Prop.	Während Li-Prop.
Patientenzahl		45
Mittlere Dauer der Perioden	22 Mon.	22 Mon.
Gesamtdauer	990 Mon.	990 Mon.
Gesamtzahl der Episoden		128
	90 (70%)	38 (30%)
Signifikanz		p < 0,0005
Gesamtdauer der Episoden		291 Mon.
	216 Mon. (75%)	75 Mon. (25%)
Gesamtzahl der Hospitalisationen .		88
	59 (67%)	29 (33%)
Signifikanz		p ≈ 0,01

Tabelle 2
Änderung der Erkrankungshäufigkeit und der Häufigkeit der Hospitalisierung

Während Li-Prop.	Erkrankungen (Anzahl Pat.)		Hospitali- sierungen (Anzahl Pat.)	
	abs.	%	abs.	%
seltener	27	60	20	61
gleich häufig	13	29	6	18
häufiger	5	11	7	21

¹ Für die Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung möchte ich Herrn Prof. MARTHALER, Biostatistisches Zentrum der Universität Zürich, herzlich danken.

Tabelle 3. Anzahl Episoden und Hospitalisationen bei den verschiedenen Diagnosegruppen

	Schizoaffective Psycho- sen u. wellenförmige Schizophrenien		Bipolare manisch-depres- sive Psychosen		Monopolare endogene Depressionen u. Invo- lutionsdepressionen	
	vor Li	während Li	vor Li	während Li	vor Li	während Li
Patientenzahl	25		10		10	
Mittlere Dauer der Perioden (Mon.) ..	· 23,8	· 23,8	· 24	· 24	· 15,7	· 15,7
Gesamtdauer (Mon.)	595	595	240	240	157	157
Gesamtzahl der Episoden	73		26		29	
Signifikanz	52 (71%) 21 (29%) p < 0,01		18 (69%) 8 (31%) nicht signif.		20 (69%) 9 (31%) nicht signif.	
Gesamtdauer der Episoden (Mon.) ...	188		59		44	
	142 (75%)	46 (25%)	41 (70%)	18 (30%)	33 (75%)	11 (25%)
Gesamtzahl der Hospitalisationen	60		11		17	
Signifikanz	41 (68%) 19 (32%) p < 0,1 (einseitiger Test: p < 0,05)		6 (55%) 5 (45%) nicht signif.		12 (70%) 5 (30%) nicht signif.	

Tabelle 4

Änderung der Erkrankungshäufigkeit und der Häufigkeit der Hospitalisierung bei den verschiedenen Diagnosegruppen

	Schizo- affektive Psychosen u. wellen- förmige Schi- zophrenien (Anzahl Pat.)	Bipolare manisch- depressive Psychosen (Anzahl Pat.)	Monopolare endogene Depressionen u. Involu- tionsdepr. (Anzahl Pat.)
Episoden während Li-Prophylaxe			
seltener	16	4	7
gleich häufig	6	5	2
häufiger	3	1	1
Hospitalisationen während Li-Proph.			
seltener	12	3	5
gleich häufig	5	1	—
häufiger	4	2	1

Tabelle 5

Änderung der Erkrankungshäufigkeit bei Männern und Frauen

Episoden während Li-Prophylaxe	Anzahl Männer	Anzahl Frauen	Total
seltener	13	14	27
gleich häufig	6	7	13
häufiger	2	3	5

weniger Episoden unter Lithium, 17 davon (38%) hatten gar keine Rückfälle mehr.

Die Abnahme der Rückfallhäufigkeit und der Häufigkeit der Hospitalisierungen während der Lithiumprophylaxe ist bei Zusammenrechnen der drei Diagnosegruppen statistisch signifikant. Bei gesonderter Berechnung ist die Abnahme nur bei der grösseren Gruppe der schizo-affektiven Psychosen signifikant,

nicht aber bei den kleinen Gruppen der bipolaren manisch-depressiven Psychosen und der monopolaren endogenen Depressionen. Dieser Unterschied dürfte nur auf der Kleinheit der Gruppen beruhen. Bei den grösseren Patientenzahlen in der Arbeit von ANGST u. Mitarb. [2] besteht bei prozentual ähnlichen Ergebnissen kein Unterschied zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen.

Eine besondere Gruppe stellen 16 Patienten dar, die in der Kontrollzeit vor der Lithiumprophylaxe nie hatten hospitalisiert werden müssen. Diese Patienten litten z. B. an Depressionen, die einmal bis viele Male

Tabelle 6

Anzahl Episoden bei Patienten mit nur subklinischen Episoden

	Vor Li-Proph.	Während Li-Proph.
Anzahl Patienten	7	
Mittlere Dauer der Perioden	19,4 Mon.	19,4 Mon.
Gesamtdauer	136 Mon.	136 Mon.
Gesamtzahl der Episoden	17	
Signifikanz	15 (88%) 2 (12%) p = 0,03	
Gesamtdauer der Episoden	34 Mon.	
	26 Mon. (76%)	8 Mon. (24%)

Tabelle 7

Wirkung der Lithiumprophylaxe bei Patienten mit nur subklinischen Episoden

	Anzahl Patienten
Besserung	9
Unverändert	3
Verschlechterung	—
Noch nicht beurteilbar	4

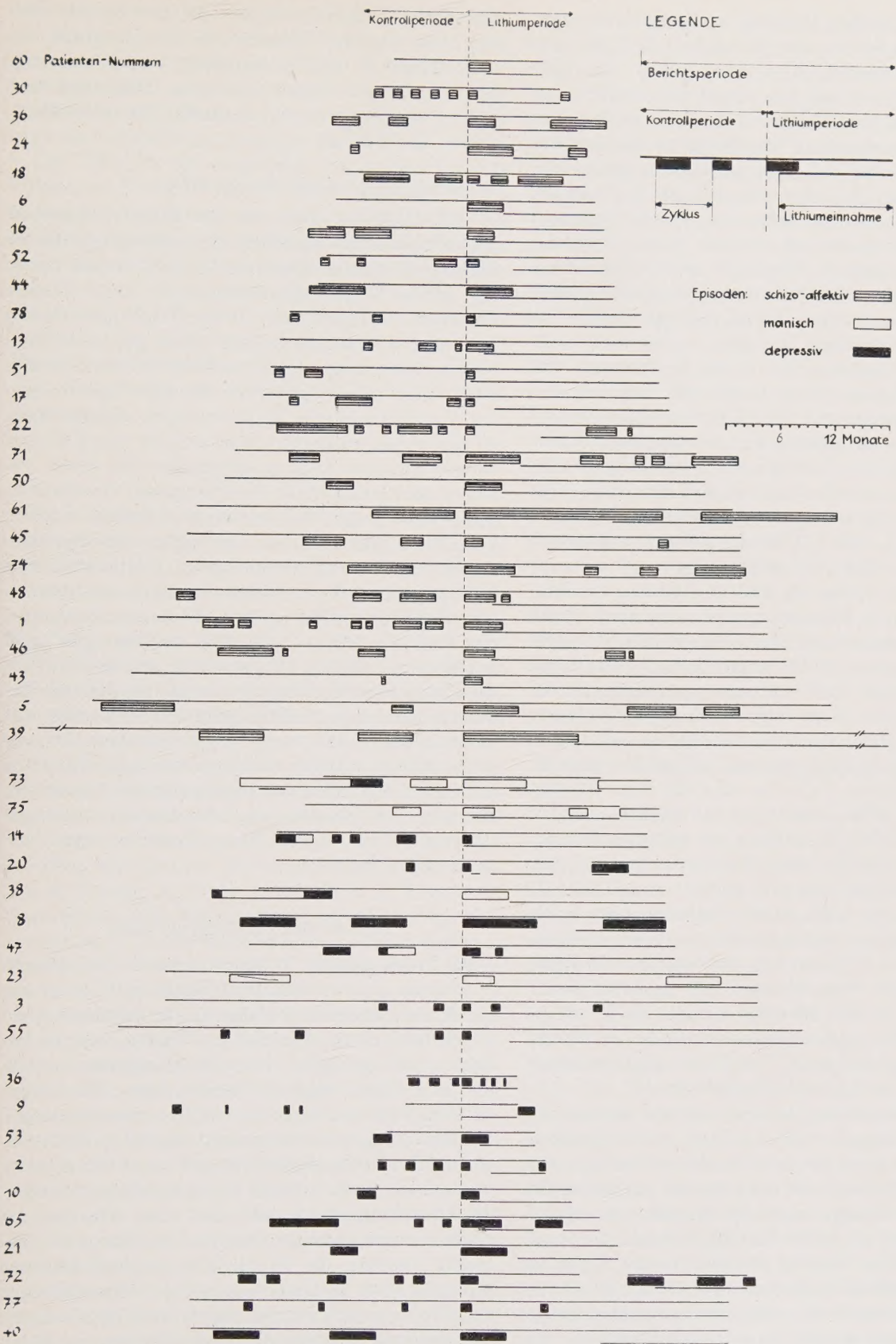


Abb. 1. Darstellung der individuellen Krankheitsverläufe vor und unter Lithiumprophylaxe.

pro Jahr auftraten, Wochen bis Monate dauerten, während welcher sie zum Teil ihre Arbeit gar nicht mehr leisten konnten, sich ihrer Arbeit nicht mehr gewachsen fühlten oder ihre Arbeit noch leisten konnten, ihnen aber jede Tätigkeit sehr schwer fiel. Sie litten in ihren Depressionen an Schlaflosigkeit oder schliefen sehr lang, mussten sich gegen Suizidideen wehren oder litten unter verschiedenen körperlichen Beschwerden. Andere Patienten litten neben den Depressionen auch an hypomanischen Verstimmungen, während welcher sie sich menschlich, im Beruf oder finanziell in Schwierigkeiten brachten. Ein Patient war phasenweise reizbar, in einer Wahnstimmung, litt an Verfolgungsideen und konnte während dieser Zeit seiner Arbeit nicht nachgehen. Die Ergebnisse bei diesen 16 Patienten sind ähnlich wie bei den schwerer kranken. Die Episodenzahl bei 7 Patienten aus dieser Gruppe, welche die Voraussetzungen zur statistischen Auswertung erfüllen, zeigt Tabelle 6. Die Häufigkeit einer Besserung bei allen 16 Patienten, die allerdings nur auf dem subjektiven Eindruck der Patienten und des behandelnden Arztes beruht, zeigt Tabelle 7. (Über den subjektiven Eindruck der Patienten siehe auch weiter unten.)

Bei allen Gruppen von Patienten ist also ein deutlicher Erfolg der Lithiumprophylaxe sichtbar. Dieser Erfolg ist noch eindrücklicher, wenn man die Rückfälle analysiert. Von den 24 Patienten mit Rückfällen hatten 2 einen Rückfall 1 bzw. 3 Monate nach Beginn der Lithiumprophylaxe, in den folgenden 27 bzw. 18 Monaten jedoch keine mehr. Auch bei anderen Patienten stellte sich eine volle Stabilität erst nach einigen Monaten ein. Bei einer weiteren Patientin kam der erste Rückfall ebenfalls im ersten Monat und ein zweiter, nachdem sie wahrscheinlich das Lithium sehr unregelmässig eingenommen hatte. Die Blutspiegel in den drei Monaten vor dem Rückfall betrugen nämlich nur 0,5/0,1/0,3 mÄq/l. Auch bei vielen anderen Patienten traten Rückfälle unter einem wahrscheinlich zu tiefen Lithiumspiegel auf. Es erfolgten von den insgesamt 38 Rückfällen 3 in den ersten Monaten; 20, nachdem die Lithiumspiegel in drei Monaten weniger als 0,6 mÄq/l betragen hatten, und nur 15 nach einem Lithiumspiegel von 0,6 mÄq/l und mehr. Von SCHOU wird ein Spiegel zwischen 0,8 und 1,2 mÄq/l empfohlen [3].

Die nur monatliche oder noch seltenere Bestimmung des Lithiumspiegels ergibt natürlich nur Stichproben, die über den Spiegel in der Zwischenzeit wenig aussagen, da die Halbwertszeit des Lithiums nur 18–36 Std. beträgt, der Spiegel innert 24 Stunden also durchschnittlich auf die Hälfte fällt [3]. Es kann aber angenommen werden, dass die Patienten in den Tagen vor einer Kontrolle die Tabletten kaum seltener einnehmen als in der Zwischenzeit, so dass die bestimmten Spiegel eher höher sein werden als die Spiegel zwischen den Kontrollen. Die Rückfallhäufigkeit wird also wahrscheinlich noch geringer sein, wenn, bei genügender Dosierung, die Patienten dazu gebracht werden können, die Tabletten regelmässiger einzunehmen. Eine Hilfe

könnte die Retardtablette sein, die aber bei manchen, vor allem jüngeren Patienten in der Dosierung von 3mal täglich 1 Tablette verordnet werden müsste (3 Tabl. Quilonum retard = 36,6 mÄq. Dosierung nach SCHOU bei Patienten mit normaler Nierenfunktion: täglich 25–50 mÄq).

3. Subjektiver Eindruck der Patienten

Viele Patienten litten vor der Lithiumprophylaxe auch zwischen den Episoden, die zu Hospitalisationen führten, an Stimmungsschwankungen; andere hatten nur solche Stimmungsschwankungen ohne schwere Episoden. Während der Lithiumprophylaxe fühlten sich manche Patienten gesund, hatten gar keine Stimmungsschwankungen mehr, nachdem sie zum Teil während Jahren schwer unter ihrer Krankheit gelitten hatten. Viele hatten weiter Verstimmungen, die aber leichter und kürzer waren als vorher und die zum Teil nach einigen Monaten auch verschwanden. Bei einem Patienten verschwanden die hypomanischen Verstimmungen, während die Depressionen nur leichter wurden. Eine Reihe von Patienten, die vorher auch hypomanische Verstimmungen erlebt hatten, fühlten sich unter Lithium gedämpft, sie vermissten ihre Hochstimmungen. Ein Patient sagte, unter Lithium «sei alles grau», eine Patientin beklagte sich, dass sie dieses Jahr nicht richtig vom Frühling erfasst werde, eine andere, dass sie sich nicht mehr richtig freuen könne. Bei zwei Patienten bestand das Gefühl, gedämpft zu werden, nur in den ersten Monaten und verschwand dann. Die vor der Lithiumprophylaxe nicht hypomanischen Patienten fühlten sich durch Lithium nicht gedämpft. Nur wenige Patienten, die während einiger Monate Lithium eingenommen hatten, stellten keine Änderung ihrer Verstimmungen fest.

Abbruch der Lithiumprophylaxe

Bei 26 von unseren 70 Patienten wurde die Lithiumprophylaxe abgebrochen. In 10 Fällen auf Verordnung des Arztes, davon in 5 Fällen in der psychiatrischen Klinik nach einem Rückfall, in 3 Fällen, weil die Patienten nicht genügend Tabletten einnehmen wollten, und in 2 Fällen wegen Nebenwirkungen. Bei einigen weiteren Patienten wurde die Tabletteneinnahme wegen Nebenwirkungen vorübergehend abgesetzt. 16 Patienten brachen die Prophylaxe von sich aus ab: 3 Patienten, weil sie sich durch Lithium zu stark gedämpft fühlten; die Dämpfung verschwand nach dem Absetzen des Lithiums innert weniger Wochen. Die übrigen 13 Patienten brachen die Prophylaxe aus verschiedenen Gründen ab, z. B. fanden sie es nach dem Abklingen einer Episode nicht mehr nötig, dauernd Medikamente einzunehmen, wollten prinzipiell nicht dauernd Medikamente einnehmen oder stellten das Lithium wegen Nebenwirkungen ab, zum Teil sofort, als die häufigen Nebenwirkungen beim Beginn der Lithiumeinnahme auftraten. Ein Patient, der früher eine Nierenquet-

schung erlitten hatte, verspürte wieder Schmerzen in der Nierengegend, eine Patientin liess sich nicht gern stechen für die Blutentnahme, zwei Patientinnen erschienen einfach nicht mehr in der Poliklinik und waren nicht mehr auffindbar, ein Patient verreiste in einer hypomanischen Verstimmung in den Orient.

Der Abbruch der Prophylaxe bei mehr als einem Drittel der Patienten bewirkt keine Auswahl, die die statistische Auswertung zugunsten der Lithiumwirkung verfälschen würde. 6 Patienten, bei denen die Prophylaxe nach einem Rückfall abgebrochen wurde, hatten Perioden von durchschnittlich 22,3 Monaten, also gleich lang wie der Gesamtdurchschnitt. Die übrigen Patienten, die nicht wegen Rückfällen abgebrochen haben, sind keine Auswahl von ungünstigen Fällen, eher von solchen, die nicht besonders schwer krank gewesen sind.

Nebenwirkungen

Durch Lithium werden zwei Gruppen von Nebenwirkungen hervorgerufen: solche in den ersten Wochen der Lithiumeinnahme, die bei weiterer Zufuhr von Lithium verschwinden, und Nebenwirkungen, die persistieren und zum Teil erst im weiteren Laufe der Behandlung auftreten [3, 4, 5].

Zu Beginn der Behandlung klagten die Patienten am häufigsten über gastrointestinale Störungen (Nausea in 10 Fällen, Diarrhöe 7, Erbrechen 4, Bauchschmerzen 2) sowie über Tremor, vor allem der Hände (10 Patienten).

Die häufigste Nebenwirkung *im Laufe der Behandlung* war eine Gewichtszunahme von mehr als 5 kg in 9 Fällen. Weitere Beschwerden, die vereinzelt zu Beginn oder im Laufe der Therapie auftraten, waren Schwindel in 6 Fällen, Müdigkeit 4, Mundtrockenheit 4, Sehstörungen 4, Tremor 3, Durst 3, Schwitzen 3, Pruritus 2, Parästhesien 2, Kopfschmerzen 2, gastrointestinale Beschwerden 2, Gedächtnisschwäche 1, Schlaflosigkeit 1, Schwäche 1, Potenzstörung 1, vollständiger Libidoverlust 1, Hyperkinese 1 Fall.

Es werden wohl nicht alle diese Beschwerden Nebenwirkungen des Lithiums sein; typisch sind die Magen-Darm-Störungen, der Tremor, Schwindel, Durst, Muskelschwäche und leichte Müdigkeit zu Beginn, der Durst, Tremor und Gewichtszunahme im Laufe der Behandlung. 2 Patienten mit Mundtrockenheit nahmen neben Lithium noch ein Barbiturat bzw. Limbitrol, die beiden anderen hatten nur Lithium. Die Potenzstörung besserte sich nach vorübergehendem Absetzen des Lithiums nicht; dieser Patient nahm neben Lithium noch ein Barbiturat.

Interessant sind die *neurologischen Symptome*. Ein Patient hatte zwei Anfälle von etwa 20 min mit Kopfschmerz, Augenbrennen, Sehstörung und Wortfindungsstörung. Eine zweimalige neurologische Kontrolle ergab keinen Befund ausser einem inkonstanten δ -9-Herd im EEG, der in der Lokalisation einer vaskulären Störung im Bereich der A. cerebri media hätte

entsprechen können. Der Lithiumspiegel des Patienten war nie höher als 0,8 mÄq/l. Das Lithium wurde nicht abgesetzt, und es traten in den folgenden 7 Monaten keine solchen Störungen mehr auf. Bei einer Patientin trat unter Lithium und Valium eine Hyperkinese des Kopfes und der Hände auf, ein dystonisch-hyperkinetisches Syndrom, das laut konsiliarischer Untersuchung durch Prof. BAUMGARTNER (Neurologische Universitätsklinik Zürich) auch nach jahrelangem Neuroleptikagebrauch toxisch bedingt sein könnte. Die Patientin hatte schon vor der Lithiumprophylaxe epileptiforme Krämpfe und im EEG eine epilepsieverdächtige Aktivität. Der Lithiumspiegel der Patientin war zu Beginn einmal 1,1 mÄq/l, wobei ein starker Tremor auftrat. Nach vorübergehendem Absetzen und Wiederbeginn mit niedrigerer Dosierung lag der Spiegel immer zwischen 0,25 und 0,75 mÄq/l. Der Tremor bestand dauernd und ging wahrscheinlich in die Hyperkinese über. Nach dem Absetzen des Lithiums verschwand die Hyperkinese im Laufe einiger Monate vollständig.

Die meisten Nebenwirkungen verschwanden ohne Abbrechen der Lithiumprophylaxe oder waren so schwach, dass sie, ausser in 2 Fällen, einen Abbruch nicht nötig machten. Wenn die Patienten trotzdem die Prophylaxe abbrachen, verschwanden die Nebenwirkungen rasch. Wegen der Nebenwirkungen zu Beginn wurde in manchen Fällen die Lithiumverabreichung vorübergehend abgesetzt und dann wieder einschleichend neu begonnen.

Eine Struma diffusa, wie sie anderweitig beschrieben wird [10], haben wir bei unseren Patienten nicht beobachtet.

Lithiumspiegel von mehr als 1,6 mÄq/l wurden bei unseren Patienten nie gemessen, und Symptome einer drohenden Vergiftung (Trägheit, Schlappeheit, Benommenheit, grober Tremor, Muskelzuckungen, Dysarthrie, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhöe [3, 5]) traten nie auf. Die Gefahr einer Intoxikation, die lebensgefährlich sein kann, besteht bei Akkumulation durch Überdosierung, bei Nierenerkrankungen und bei natriumarmer Diät, da diese die Lithiumclearance der Nieren herabsetzt. Bei Vergiftungen, die schon bei Lithiumspiegeln von über 2 mÄq/l auftreten, ist vor allem das Zentralnervensystem betroffen. Nach SCHOU [3], der über 8 Fälle berichtete, bestehen die Symptome in Beeinträchtigung des Bewusstseins bis zum tiefen Koma, erhöhtem Muskeltonus oder Rigor, gesteigerten Eigenreflexen, Tremor oder faszikulären Muskelzuckungen, anfallsweisen Streckkrämpfen der Arme und Beine mit Luftschnappen, Grunzen, weitem Öffnen der Augen; 2 Patienten hatten epileptiforme Anfälle. Bei einigen Patienten wurden neurologische Halbseitenbefunde erhoben, die vorübergehend an Gehirnblutungen denken liessen. Bei einer Patientin von ANGST [4], die allerdings gestürzt war, war der Liquor stark blutig, und nach Abklingen der Intoxikation persistierten eine Paraparese des rechten Beins und eine Wesensänderung. Bei 3 Patienten zeigte das EEG eine Herabsetzung der

α -Aktivität und eine Zunahme von θ - und δ -Aktivität. Es kamen auch Perioden von β -Aktivität und steile Wellen vor. 3 Patienten starben an Lungenkomplikationen. Die Therapie der Vergiftung ist gleich wie bei den Schlafmittelintoxikationen, mit besonderer Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushalts. Die Ausscheidung von Lithium aus dem Körper kann eventuell durch osmotische Diurese, Alkalinisierung des Urins und mit Aminophyllin beschleunigt werden.

Schlussfolgerungen

Lithium ermöglicht bei vielen Patienten eine wirkungsvolle Prophylaxe affektiver Psychosen. Angesichts der Häufigkeit dieser Erkrankungen und der Schwere ihrer Auswirkungen – man denke nur an die grosse Suizidgefahr bei den Depressiven, an die Zerstörung der mitmenschlichen Beziehungen, den Verlust von Arbeitsplatz und Vermögen in manischen Episoden und an die für die Patienten ausserordentlich quälenden Verstimmungen bei allen diesen Erkrankungen – ist diese neue Möglichkeit einer prophylaktischen Behandlung ein grosser Segen. Die Prophylaxe bedeutet auch einen grossen Fortschritt gegenüber den Antidepressiva und Neuroleptika, da diese oft nicht mehr oder zu spät eingesetzt werden können, z. B. wenn die Patienten zu Beginn einer Depression Suizid begehen oder in einer manischen Episode ihre Verhältnisse zerstören, bevor sie in ärztliche Behandlung gebracht werden können. Diese Vorteile des Lithiums müssen natürlich in jedem Fall gegen seine Nachteile und Gefahren abgewogen werden. Zur erfolgreichen Durchführung der Prophylaxe müssen die Patienten zur regelmässigen Tabletteneinnahme genügend motiviert wer-

den und über die Symptome einer drohenden Vergiftung aufgeklärt sein, da eine Vergiftung durch die nur monatlichen Blutspiegelkontrollen nicht immer früh genug erfasst werden kann. Immerhin haben wir in unserem poliklinischen Krankengut keinen Fall ernsthafter Vergiftungserscheinungen beobachtet, was beweist, dass auch bei lockerer Kontrolle kein untragbares Risiko eintritt.

1. BAASTRUP P. C. und SCHOU M.: Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch. gen. Psychiat.* 16, 162–172 (1967).
2. ANGST J., WEIS P., GROF P., BAASTRUP P. C. und SCHOU M.: Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders. *Brit. J. Psychiat.* 116, 604–614 (1970).
3. SCHOU M.: Lithium als Psychopharmakon. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 37, 349–383 (1969).
4. ANGST J.: Die Lithiumprophylaxe affektiver Psychosen. *Ars Med. (Liestal)* 60, 29–40 (1970).
5. SCHOU M., BAASTRUP P. C., GROF P., WEIS P. und ANGST J.: Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. *Brit. J. Psychiat.* 116, 615–619 (1970).
6. ANGST J. und WEIS P.: Periodicity of depressive psychosis. In: *Neuro-Psychopharmacology*, S. 703–710. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1967.
7. ANGST J., GROF P., HIPPIUS H., PÖLDINGER W. und WEIS P.: La psychose maniaco-dépressive est-elle périodique ou intermittente? In: DE AJURIAGUERRA J.: *Cycles biologiques et psychiatrie*, S. 339–351. Masson & Cie, Paris 1968.
8. ANGST J., GROF P., HIPPIUS H., PÖLDINGER W., VARGA E., WEIS P. und WYSS F.: Verlaufsgesetzmässigkeiten depressiver Syndrome. In: *Das depressive Syndrom*, hrsg. von HIPPIUS und SELBACH, S. 93–100. Urban & Schwarzenberg, München/Berlin/Wien 1969.
9. GROF P., SCHOU M., ANGST J., BAASTRUP P. C. und WEIS P.: Methodological problems of prophylactic trials in recurrent affective disorders. *Brit. J. Psychiat.* 116, 599–603 (1970).
10. SCHOU M., AMIDSEN A., JENSEN S. E. und OLSEN T.: Occurrence of goitre during lithium treatment. *Brit. med. J.* 1968/III, 710–713.

Curriculum vitae

Ich wurde am 19. April 1940 in Zürich geboren. Nach dem Besuch der Primar- und Sekundarschule erlernte ich den Beruf eines Schriftsetzers. Von 1959 an bereitete ich mich bei der Akademikergemeinschaft Zürich auf die Eidgenössische Maturität Typus B vor und bestand die Prüfung im Jahre 1963. Anschliessend begann ich das Medizinstudium an der Universität Zürich, das ich im Frühjahr 1970 mit dem Staatsexamen abschloss. Ich werde jetzt, nachdem ich nach den Prüfungen an meiner Dissertation gearbeitet habe, eine Stelle an der psychiatrischen Klinik in Münsterlingen antreten.

